

Артериальная гипертензия у очень пожилых: значение биологического возраста

Котовская Ю. В.^{1,2}, Ткачева О. Н.¹, Рунихина Н. К.¹, Остапенко В. С.¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации. Москва, Россия

Популяция пожилых людей гетерогенна, и люди с одинаковым хронологическим возрастом значительно различаются по состоянию здоровья и функциональному статусу. Планирование терапевтических вмешательств у людей старческого возраста невозможно без учета их влияния на физические и когнитивные функции человека. Несмотря на убедительную доказанность неблагоприятного прогностического значения повышенного артериального давления (АД) у людей среднего возраста, его влияние на прогноз у очень пожилых продолжает обсуждаться, равно как и вопрос, следует ли лечить артериальную гипертензию (АГ) в старческом возрасте, и если да, то насколько интенсивно. В статье представлены результаты наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, которые позволяют судить о том, что не хронологический, а биологический возраст становится важным критерием для принятия решения о тактике лечения АГ у пожилых людей. В статье под-

робно обсуждаются механизмы, участвующие в регуляции АД, а также влияние АД на риск заболеваемости и смертности у пациентов старческого возраста. Приводятся выдержки из существующих рекомендации по антигипертензивной терапии, а также обсуждаются вопросы лечения АГ у пациентов старшего возраста, требующие дальнейших исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ортостатическая гипотония, очень пожилые, старческая астения, биологический возраст.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 87–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-87-96>

Поступила 18/04-2017

Принята к публикации 12/05-2017

Arterial hypertension in a very old: significance of the biological age

Kotovskaya Yu. V.^{1,2}, Tkacheva O. N.¹, Rukikhina N. K.¹, Ostapenko V. S.¹

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD «Russian Gerontological Scientific-Clinical Center». Moscow; ²Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Elderly population is heterogenic, and persons with the same chronological age differ greatly by their physical and cognitive functioning. Regardless the convincing witness on the adverse influence of raised blood pressure (BP) in a middle age persons, its influence on the prognosis of a very old is still debatable, as the question, whether to treat arterial hypertension (AH) in elderly, and if so, how intensively. The article focuses on the results of observational and randomized clinical studies that make it to decide that not the chronological, but biological age is an important criteria for decision on AH management in elderly. The article presents in details

mechanisms interacting in BP regulation, and influence of BP on the risk of morbidity and mortality in elderly. Also, the current guidelines are cited, on antihypertension treatment, as the issues discussed on AH treatment in elderly, that require further investigation.

Key words: arterial hypertension, orthostatic hypotension, a very old, frailty, biological age.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 87–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-87-96>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ОГ — ортостатическая гипотония, ОЦК — объем циркулирующей крови, ПД — пульсовое давление, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Женщина 88 лет с длительным анамнезом артериальной гипертензии (АГ) пришла на амбулаторный прием к гериатру. Около 20 лет она получает тиазидный диуретик в низкой дозе, к которому 5 лет назад был добавлен ингибитор ангиотензин-превращающего фермента. После возможной транзиторной ишемиче-

ской атаки 10 лет принимает аспирин, омега-3 и симvastатин. Имеются известные стабильные незначительные когнитивные нарушения — 25 баллов по Mini-mental state examination, легкая депрессия, по поводу которой был назначен флуоксетин. В анамнезе 2 падения в течение последних 2 лет. В связи

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 634-67-35

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института, зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора, Остапенко В. С. — ассистент кафедры болезней старения, врач-гериатр].

с остеопорозом принимает препарат кальция/витамина D и алендроновую кислоту. При физическом осмотре скорость ходьбы нормальная, без признаков гемипареза. АД, сидя, 165/75 мм рт.ст., непосредственно после перехода в вертикальное положение чувствует головокружение в течение 10 сек, но через 1 и 3 мин ортостатическая гипотония (ОГ) не регистрируется. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 50 мл/мин/1,73 м². Какое решение должно быть принято относительно антигипертензивной терапии (АГТ): усилена, не изменена, снижена?

Люди в возрасте ≥ 80 лет в ближайшие 40 лет будут наиболее быстро растущей когортой популяции. К 2050г среди людей >65 лет четверть мужчин и женщин будет относиться к этой возрастной категории в западных странах, при этом в России наблюдается аналогичная тенденция [1]. Несмотря на увеличение ожидаемой продолжительности жизни, с возрастом растет распространенность хронических заболеваний и функциональных нарушений. В результате популяция пожилых людей зачастую очень гетерогенна, и люди с одинаковым хронологическим возрастом значительно различаются по состоянию здоровья и функциональному статусу, т.е. биологическому возрасту. Тех пожилых людей, которые характеризуются большим биологическим возрастом — выраженным разрывом между хронологическим и биологическим возрастом, называют “хрупкими”, или имеющими признаки старческой астении. Систолическое артериальное давление (САД) повышается с возрастом, и ~80% людей пожилого возраста имеют артериальную гипертензию (АГ), наиболее часто — изолированную систолическую (ИСАГ), вследствие повышения САД при нормальном или даже сниженном диастолическом АД (ДАД) [2, 3]. Увеличение пульсового давления (ПД) — разницы между САД и ДАД — отражает высокую артериальную ригидность.

Несмотря на убедительную доказанность неблагоприятного прогностического значения повышенного АД у людей среднего возраста, его влияние на прогноз у очень пожилых продолжает обсуждаться, равно как и вопрос, следует ли лечить АГ в старческом возрасте, и если да, то насколько интенсивно. Важно отметить, что категория пожилых людей в целом стала той особой группой, в отношении которой произошел отказ от положения “чем ниже, тем лучше” в современных международных рекомендациях по АГ [4], опубликованных после знаменитого “Пересмотра” 2009г [5]. В отношении пациентов очень пожилого возраста, точнее ≥ 80 лет, подход “чем ниже, тем лучше” в принципе не существовал, дилемма скорее была “лечить или не лечить?” Накопленные данные наблюдательных и рандомизированных, клинических исследований (РКИ) позволяют судить о том, что не хронологический, а именно биологический возраст (старческая астения) становится важным

критерием для принятия решения о тактике лечения АГ у пожилых людей.

Регуляция АД в старческом возрасте

У пациентов очень пожилого возраста АГ может быть длительно существующим состоянием, но нередко она манифестирует и *de novo*. Результаты Фремингемского исследования показывают, что большинство пациентов, у которых развивается ИСАГ, не имели ранее повышенного ДАД [6]. Это позволяет предположить иной патогенез ИСАГ по сравнению с пациентами с классической систоло-диастолической АГ. Типичным для ИСАГ является увеличение ПД, отражающее возрастное ремоделирование артериального русла с доминирующим повышением ригидности аорты и крупных артерий. Вовлеченные механизмы включают фиброз, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, накопление коллагена, фрагментацию эластических волокон, дисфункцию эндотелия и кальцификацию артериальной стенки. Описанные сосудистые изменения модифицируют характеристики центральной пульсовой волны в аорте, которая состоит из прямой (ударной) волны, генерируемой сокращением левого желудочка (ЛЖ), и обратной волны, возникающей вследствие отражения от периферических отделов артериального русла. Повышение ригидности аорты с возрастом приводит к увеличению скорости пульсовых волн, в т.ч. движению прямой и обратной волны навстречу друг другу, в результате чего происходит аугментация (повышение, прирост) систолического давления в аорте. Повышается пульсатильность кровотока вследствие утраты буферирующей функции аорты из-за снижения эластичности ее стенки. Повышенная пульсатильность оказывает повреждающее действие на органы-мишени, включая дальнейшее нарушение функции сосудов. Порочный круг артериального ремоделирования замыкается. Осцилляция кровотока повышается, систолический пик становится более выраженным, равно как и стаз или даже обратный ток в диастолу. Возникает локальная турбулентность кровотока, способствующая нарушению напряжения сдвига, что приводит к дисфункции эндотелия, проявляющейся нарушением синтеза оксида азота и повышенной регуляцией провоспалительных и проатерогенных факторов, окислительным стрессом и вазоконстрикцией. Высокая систолическая нагрузка на сердце способствует развитию гипертрофии ЛЖ, повышению его жесткости, нарушению его способности к расслаблению и диастолической дисфункции — развивается сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Поскольку диастолическое наполнение ЛЖ зависит от сокращения левого предсердия, повышение конечного диастолического давления в ЛЖ приводит к гипертрофии, а затем и дилатации левого предсердия, что, в свою очередь, создает

условия для развития фибрилляции предсердий — частого нарушения сердечного ритма у пожилых.

В пожилом возрасте нарушается способность организма регулировать уровень АД ввиду нарушения функции барорефлекса и связанного с возрастом снижения функции почек. Однако, несмотря на то, что чувствительность барорефлекса снижается с возрастом; у здоровых людей >80 лет она существенно не отличается от таковой в среднем возрасте [7]. При наличии АГ функция барорефлекса значительно снижается. Поскольку барорецепторы прямо не отвечают на изменения давления внутри сосуда, а реагируют на деформацию сосудистой стенки, повышение артериальной ригидности и кальцификация ассоциируются со снижением чувствительности барорефлекса [8-10].

В большинстве исследований чувствительность барорефлекса оценивалась по взаимосвязи изменений САД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время различных проб: проба Вальсальвы, фармакологические пробы с введением вазоактивных субстанций. Такой подход позволяет оценить кардиовagalный компонент системы барорефлекса. Однако снижение чувствительности кардиовagalного барорефлекса может быть связано не только со специфическими нервными путями, но и функцией β -адренорецепторов, которая также снижается в пожилом возрасте. Относительно недавно при изучении активности мышечных симпатических нервов было показано, что у пожилых пациентов (средний возраст 69 лет) нарушается симпатический компонент барорефлекса [11], при этом симпатическая чувствительность барорефлекса обратно коррелировала с жесткостью сонной артерии и, в меньшей степени, ригидностью аорты. Эти данные предоставляют дополнительные объяснения высокой распространенности АГ у пожилых. Снижение чувствительности барорефлекса может также вносить вклад в повышение вариабельности АД и объяснять такие феномены, как “скрытая АГ” и “гипертония белого халата” в этой популяции [12]. Снижение чувствительности барорефлекса в пожилом возрасте может быть причиной отсутствия ночного снижения АД, более выраженного его утреннего подъема, а также ортостатической (ОГ) и постпрандиальной гипотонии [13-15]. ОГ, определяемая как снижение САД ≥ 20 мм рт.ст. или снижение ДАД ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение, наблюдалась у 8% пациентов, включенных в исследование HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [16], однако в “неотобранных” популяциях пациентов с АГ этого возраста описана более высокая распространенность этого феномена [17]. Несколько исследований показали, что непереносимость ортостаза чаще встречается на фоне лечения β -адреноблокаторами (β -АБ) [18, 19]. Это указывает на роль нейрогенных факторов как основного механизма,

ответственного за избыточное ортостатическое снижение АД, по крайней мере, у относительно стабильных пациентов. Однако ретроспективный анализ популяции с высокой вероятностью наличия старческой астении — ветеранов, посещающих гериатрическую клинику, показал, что ОГ чаще встречалась при назначении гидрохлоротиазида [20]. Клинический опыт подсказывает, что риск ОГ выше при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК) или в случае острых заболеваний. Следовательно, все антигипертензивные препараты (АГП) могут вызывать или усиливать ОГ в зависимости от клинического состояния пациента. Но следует отметить, что надежных данных по этому вопросу недостаточно, поскольку пациентов с острыми состояниями обычно в эти исследования не включали.

Функция почек прогрессивно снижается с возрастом, особенно при наличии АГ. Как результат снижения кортикального кровотока — 10% на каждые 10 лет жизни, и последующей атрофии коркового слоя почек, число функционирующих клубочков значительно уменьшается. При этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) поддерживается достаточно долгий период времени за счет повышения фильтрационной фракции — отношение СКФ и перфузии. Экспериментальные данные позволяют предполагать, что это достигается благодаря повышению внутриклубочкового давления, что, в свою очередь, может привести к повреждению клубочков. Эпидемиологические исследования показывают, что скорость снижения функции почек с возрастом повышена у пациентов с АГ [21], а у пациентов ≥ 80 лет АГ — наиболее сильная детерминанта снижения СКФ, рассчитанной по цистатину С [22].

Одной из функциональных характеристик стареющей почки является нарушение способности адаптироваться к изменению потребления соли. После резкого уменьшения потребления поваренной соли пожилым пациентам требуется больше времени для достижения баланса на новом уровне, и они теряют натрия больше, чем более молодые люди. Наряду с возраст-ассоциированным нарушением реабсорбции натрия в восходящей части петли Генле, этот фактор предрасполагает пожилых людей с АГ к развитию гипонатриемии при низкосолевой диете. Это делает их очень чувствительными к снижению ОЦК, что особенно неблагоприятно в виду того, что при АГ уже имеется тенденция к снижению объема плазмы и внеклеточной жидкости. Низкий уровень ренина и альдостерона еще больше усугубляет тенденцию к снижению ОЦК, и способствует повышению концентрации калия. Старение само по себе ассоциировано с прогрессивным снижением ренина, а высокое АД еще больше усугубляет эту тенденцию. Только в случае развития ишемии почки, ренин может повыситься вновь. Следует отметить, что патофизиологических исследований

у людей пожилого и старческого возрастов очень мало, поэтому представления о механизмах АГ в этих возрастных группах являются экстраполяцией знаний, полученных у людей молодого/среднего возраста. Таким образом, пациенты ≥ 80 лет с АГ в меньшей степени способны поддерживать стабильный уровень АД, во многом вследствие нарушения регуляторной функции нервной системы и склонности к снижению ОЦК при острых заболеваниях, снижении потребления соли и воды. Насколько снижение функции почек и контроль ОЦК вносят вклад в нарушение гемодинамики в очень пожилом возрасте изучено недостаточно.

АД, риск заболеваемости и смертности в старческом возрасте

Риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Взаимосвязь между АД, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью изучена в многочисленных исследованиях, по результатам которых сделано три убедительных вывода:

- в общей популяции АГ ассоциирована с повышением сердечно-сосудистого риска,
- нет доказательств четкой связи АГ с не сердечно-сосудистой смертностью, кроме терминальной почечной недостаточности,
- еще менее ясно, отличается ли от описанной ассоциация АД с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью в старческом возрасте, и если да, то каковы детерминанты таких различий.

В целом, прямая связь между АД и риском существует и в продвинутом возрасте, однако эта взаимосвязь утрачивается или даже становится обратной у пожилых людей со старческой астенией. Проспективные когортные исследования и их мета-анализ убедительно доказали ассоциацию между АД, заболеваемостью и смертностью. Наиболее полный мета-анализ, опубликованный в 2002г, основан на данных 1 млн взрослых людей без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при включении в 61 проспективное исследование с кумулятивной длительностью 12,7 млн человеко-лет и >55 тыс. сердечно-сосудистыми смертями [23]. Заключение проведенного мета-анализа — по мере увеличения возраста уровни САД и ДАД остаются прямо взаимосвязанными с риском инсульта и ишемической болезни сердца; эта ассоциация менее выражена в наиболее старших возрастных категориях без признаков изменения прямого характера взаимосвязи. Тем не менее, существует значительное расхождение результатов этого мета-анализа, выполненного на высоком уровне с учетом многочисленных факторов, с другими проспективными когортными исследованиями не менее высокого качества, в которых отмечено значительное ослабление вплоть до появления обратной взаимосвязи между уровнем АД и исходами у людей очень пожи-

лого возраста [24–29]. Возраст, в котором эта ассоциация меняет свое направление, варьирует от исследования к исследованию, но приходится на диапазон 75–85 лет. Кроме того, J-образная взаимосвязь уровня ДАД со смертностью выявляется у пациентов с ССЗ, что позволяет говорить о том, что следует избегать избыточного снижения ДАД у этих пациентов [30]. В чем причина расхождений между данными качественных исследований? В определенной мере ответ на этот вопрос дает анализ потенциального влияния старческой астении на ассоциацию между уровнем АД и смертностью. У 2340 человек ≥ 65 лет когорты исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), в качестве признака старческой астении оценивалась скорость ходьбы на дистанции 20 футов (~6 м). Этот показатель был использован в качестве стратифицирующего при изучении ассоциации АГ со смертностью [31]. Результаты показали, что среди людей с наибольшей скоростью ходьбы повышенное САД (>140 мм рт.ст.) было ассоциировано с повышением смертности, как это наблюдается и в общей популяции. У тех же, кто был не в состоянии пройти тест с ходьбой, ассоциация между повышенным АД и смертностью была обратной, и оставалась таковой после поправки на потенциально влияющие факторы. Таким образом, результаты исследования NHANES позволяют предполагать, что старческая астения, или биологический возраст, в большей мере, чем хронологический, определяет ассоциацию между АД и смертностью. Такая же тенденция продемонстрирована для риска инсульта [32].

Гипотеза, что биологический возраст/старческая астения является основным фактором, модифицирующим взаимосвязь между АД и риском, весьма привлекательна, но ряд вопросов, по-прежнему, требуют изучения.

Во-первых, очевидно, что в среднем общее состояние здоровья пожилых людей, включенных в мета-анализ [23], было лучше, чем людей, включенных в отдельные когортные исследования, которые обнаружили обратную ассоциацию между АД и риском. Действительно, последние, как правило, включали пожилых пациентов с большей коморбидностью, более выраженными зависимостями в повседневной жизни или когнитивными нарушениями [24–29]. Более того, ни одно из исследований, включенных в упомянутый выше и другие, ему подобные мета-анализы, не было адресовано вопросу влияния общего состояния здоровья на риск.

Второй вопрос, требующий ответа, — каков оптимальный метод оценки старческой астении в данном контексте? Старческая астения — это состояние повышенной уязвимости и, как следствие, кумулятивного угасания функционирования

многих взаимосвязанных физиологических систем [33]. Разработаны валидные модели старческой астении. Однако по-прежнему не хватает методов выявления старческой астении и оценки ее тяжести в рутинной клинической практике. Так называемый “индекс хрупкости” — клинически привлекательный способ оценки старческой астении, поскольку позволяет ее граadirовать, а не только судить о ее наличии или отсутствии [34], но в настоящее время отсутствует единый подход к его определению.

Наконец, в исследовании NHANES в качестве конечной точки оценивалась общая смертность. При этом важно знать, влияет ли эффект старческой астении на общую смертность повышением сердечно-сосудистой смертности или другими причинами, например, падениями, костными переломами — бедренной кости и др.

Отдельного внимания заслуживают ДАД, ПД и ОГ. В обсужденном выше мета-анализе пациенты с ДАД <70 мм рт.ст. отдельно не анализировались, но есть результаты нескольких исследований, которые позволяют заключить, что уровень ДАД ниже этой границы ассоциирован с особенно значимым повышением риска смерти [30]. ПД в мета-анализе также не уделено внимания, но существует достаточно много убедительных данных, что этот показатель является сильным и независимым предиктором риска исходов у пожилых [35, 36]. Существует также информация о том, что низкое ДАД утрачивает свое прогностическое значение после коррекции по ПД [36]. Следует отметить, что подобного рода анализ влияния ДАД и ПД на исходы, весьма сложен со статистической точки зрения из-за сильной коллинеарности показателей, но важен для понимания их ассоциации с риском событий. Диастолическая гипотония независимо ассоциирована с повышением риска исходов, нарушением перфузии жизненно важных органов, особенно сердца [37]. Если же низкое ДАД утратит предсказывающее значение после коррекции по ПД, повышенный риск, ассоциированный с низким ДАД, будет скорее обусловлен повышенной артериальной жесткостью, т.е. далеко зашедшим сосудистым повреждением. В то же время, эти ассоциации не являются взаимоисключающими, поскольку повышенная артериальная ригидность вносит вклад как повышение ПД, так и в снижение ДАД.

ОГ — как симптомная, так и бессимптомная, — доказанный независимый ФР сердечно-сосудистых событий и смерти у пожилых людей [34, 38]. Однако эта ассоциация утрачивает достоверность, если при анализе принимается во внимание старческая астения, и это указывает на более важное значение последней для прогноза жизни [39].

Риск функциональной зависимости

Сохранение физической и когнитивной независимости — важнейшая задача общественного

здравоохранения в свете стремительного нарастания числа пожилых людей. Утрата способности к решению физических и когнитивных задач означает серьезное снижение функционального здоровья и ведет за собой повышение риска госпитализации и смерти [40, 41].

Как обсуждалось выше, старческая астения — снижение функциональных способностей, — может модифицировать взаимосвязь между АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Однако нарушение функционирования может быть результатом высокого АД и возможным последствием ССЗ и цереброваскулярных заболеваний, например, инсульта, повреждения белого вещества головного мозга [42-45]. Это ставит функциональные нарушения в сложное положение: они могут быть и следствием АГ, и модифицировать взаимосвязь между АГ и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

В отношении когнитивных функций большинство длительных наблюдательных исследований указывают на то, что АГ в середине жизни повышает риск когнитивных нарушений в более поздний период [46-49]. Суммарные результаты свидетельствуют о том, что АГ в среднем возрасте ассоциирована с повышением риска деменции на 60% [50]. Эффект же уровня АД в позднем периоде жизни на когнитивные функции сложен и менее ясен [47, 51]. Несколько исследований, особенно у пациентов очень пожилого возраста, позволяют предполагать, что низкое АД или его снижение способствует более быстрому прогрессированию когнитивных нарушений и развитию более тяжелой деменции [52, 53]. Возраст, в котором характер ассоциации между АД и когнитивными нарушениями меняется, составляет ~75 лет [54]. В то же время, низкое АД может быть последствием нейродегенеративных заболеваний, вызывающих нарушение ауторегуляции АД или поведенческие нарушения, приводящие к изменению характера питания или снижению массы тела [55].

АГ в середине жизни оказывает отрицательное влияние на физическое функционирование — количество лет независимой жизни в более поздний период [56]. Однако взаимосвязь между АД в позднем периоде жизни и физическим функционированием менее понятна. Поперечные исследования у пожилых людей продемонстрировали связь между высоким АД и низким физическим функционированием и физической зависимостью по критериям скорости ходьбы, трудностям в повседневной активности и снижения функций нижних конечностей [57-59]. Результаты проспективных наблюдений неоднозначны: у пациентов с сохранным функционированием в возрасте 70-80 лет высокое АД сопряжено со снижением физических функций — замедлением ходьбы [57, 60] и зависимостью [61],

в то время как у очень пожилых людей со снижением функционирования и меньшей силой рук при динамометрии, связано, напротив, низкое АД [52, 62, 63].

Суммарно накопленные данные о взаимосвязи АД и функционирования свидетельствуют о ее зависимости от возраста: АГ в среднем возрасте приводит к когнитивным и физическим нарушениям в более позднем периоде жизни, но эта ассоциация инвертирована в определенных подгруппах биологически более старых пациентов [47, 64].

Как определять этих биологически более старых людей? В исследовании NHANES [31] проспективная оценка в группе очень пожилых людей показала, что взаимосвязь низкого АД и снижения когнитивных функций наиболее отчетлива у людей со значительным снижением физических функций [48]. Исследования в более молодой популяции со средним возрастом 60 лет с проявлениями ССЗ показали, что низкое АД, особенно ДАД, ассоциировано с прогрессированием атрофии мозга и худшим функциональным статусом [65, 66]. Такие результаты предполагают, что низкое системное АД у определенных групп биологически старых людей в связи с дисфункцией сердечно-сосудистой системы может приводить к нарушению перфузии жизненно важных органов, включая головной мозг. Следствием этого может быть утрата ткани мозга и снижение когнитивного и физического функционирования [67, 68]. Несмотря на ограниченность информации в пользу этого предположения; имеются результаты исследований, которые показали, что пациенты, у которых низкое АД сочетается с церебральной гипоперфузией, обладают меньшим объемом головного мозга, чем те, у которых имеются либо низкое АД, либо признаки гипоперфузии мозга [69].

ОГ не только ассоциирована со смертностью и сердечно-сосудистыми исходами, но также связана с падениями и когнитивными нарушениями [70]. Хотя взаимосвязь между ОГ и риском падений показана в нескольких исследованиях [70-73], информация о ее взаимосвязи с когнитивными нарушениями не настолько убедительна, а причинно-следственные взаимосвязи не известны [37, 74]. Не ясно, существуют ли различия между симптомной и бессимптомной ОГ в отношении функциональных нарушений, и это требует дальнейшего изучения [37]. Более того, следует учитывать факт, что исследования значения ОГ проводились в популяциях пациентов с АГ, в связи с чем необходимо изучение роли АГТ. Необходимы также исследования для определения оптимального метода оценки ОГ. Например, есть данные о том, что начальное, в пределах <1 мин после перехода в вертикальное положение, ортостатическое снижение АД потенциально более значимый феномен, чем традици-

онно оцениваемое снижение в интервале 1-3 мин, особенно в отношении жалоб, риска падений и старческой астении [75]. При этом ассоциация ОГ с риском сердечно-сосудистых событий обусловлена более отсроченным ортостатическим снижением АД [38].

Итак, большое количество доказательств предполагает, что повышение САД и ДАД ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Картина менее ясна для пациентов старческого возраста, со старческой астенией, определенной, например, по скорости ходьбы или коморбидности. У таких людей ассоциация между АД и риском может быть обратной. Почему высокое АД может быть хорошим признаком у людей ≥80 лет? Значительная часть людей очень пожилого возраста с физическими нарушениями имеет распространенные сосудистые нарушения от атеросклероза и артериальной ригидности до микрососудистого разрежения. При низком уровне АД регуляторные механизмы сохранения перфузии жизненно важных органов могут не работать. Имеются данные о том, что АД постепенно снижается в течение 3 лет перед смертью у людей очень пожилого возраста, предполагая, что низкий уровень АД является индикатором риска, обусловленного коморбидностью [76, 77]. Таким образом, высокое АД может быть компенсаторным механизмом поддержания перфузии органов, и тем самым предотвращает заболеваемость и функциональные нарушения. Роль низкого ДАД, высокого ПД и ОГ очень сложна, необходимые дальнейшие исследования для того, чтобы установить, являются ли они независимыми предикторами риска и модифицируются ли их ассоциация с риском событий и признаками старческой астении так же, как в случае с САД. Необходимы и дальнейшие исследования для того, чтобы определить, является ли старческая астения/биологический возраст подходящим инструментом для отбора пациентов для АГТ, и если это так, то какой специфический индикатор биологического возраста оптимален для этого.

АГТ у пациентов старческого возраста

Современные рекомендации осторожно оптимистичны в отношении лечения АГ у пациентов старческого возраста, включая людей ≥60 лет (таблица 1) [4]. Важно отметить, что все исследования у людей этой возрастной группы включали пациентов с САД ≥160 мм рт.ст. и предоставили очень мало данных о пользе снижения САД <140 мм рт.ст. по сравнению с достижением уровня 140-150 мм рт.ст.

Доказательства пользы АГТ у сохраненных пациентов ≥80 лет базируются на результатах мета-анализа РКИ [78] с включением относительно небольшого числа наблюдений <7 тыс. пациентов (с учетом исследования HYVET) [16]. Перенос результатов этого мета-анализа в клиническую практику сопря-

Таблица 1

Рекомендации по АГТ у пациентов пожилого и старческого возрастов

- Пациентам ≥ 80 лет в хорошем физическом и психическом состоянии, без старческой астении, назначение медикаментозной АГТ рекомендуется при САД ≥ 160 мм рт.ст. с достижением уровня САД 140–150 мм рт.ст. [Класс рекомендаций I, уровень доказанности A].
- Начало АГТ у пациентов < 80 лет без старческой астении может быть рассмотрено при САД ≥ 140 мм рт.ст. с достижением целевого уровня < 140 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости лечения. [Класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C].
- У пациентов ≥ 80 лет в хорошем физическом и психическом состоянии, без старческой астении, при исходном САД ≥ 160 мм рт.ст. рекомендуется достижение уровня САД 140–150 мм рт.ст. [Класс рекомендаций I, уровень доказанности B].
- У пациентов со старческой астенией решение об АГТ принимается лечащим врачом, основываясь на мониторингировании клинических эффектов лечения и с адаптацией его в соответствии с индивидуальной переносимостью. [Класс рекомендаций I, уровень доказанности C].
- При достижении пациентом 80-летнего возраста следует рассмотреть продолжение предшествующей АГТ при условии ее хорошей переносимости. [Класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C].
- Все основные классы АГП могут быть использованы для лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возрастов. Тиазидные диуретики и антагонисты кальция могут быть предпочтительны при лечении ИСАГ. [Класс рекомендаций I, уровень доказанности A].

Таблица 2

Некоторые вопросы лечения АГ у людей ≥ 80 лет, требующие дальнейших исследований

- Является ли целевое снижение САД, например, на 10–20 мм рт.ст., более предпочтительным, чем достижение целевого САД, например, 140–150 мм рт.ст. или ДАД, например, 70–75 мм рт.ст.?
- Безопасно ли и эффективно ли использование > 2 АГП у пациентов без старческой астении?
- Предпочтительные АГП первой и второй линии?
- Существуют ли суррогатные конечные точки, надежно предсказывающие пользу АГТ?
- Какие факторы, связанные со старческой астенией или биологическим возрастом, могут наиболее точно предсказывать недостаточную клиническую пользу АГТ?
- Каковы характеристики пациентов старческого возраста, у которых высокое АД полезно?
- Является ли значительно сниженная СКФ аргументом в пользу терапии с целью снижения риска терминальной почечной недостаточности или против медикаментозной АГТ во избежание нежелательных явлений?
- Почему АГТ не приводит к улучшению исходов у пациентов со старческой астенией?
- Полезно ли уменьшение или отмена АГТ у пациентов со старческой астенией, полипрагмазией, пациентов с ДАД < 70 мм рт.ст. или ОГ?
- Следует ли уменьшить или отменить АГТ при ухудшении функции почек во время лечения — например, снижении СКФ на > 10 –20%?
- Какие параметры ОГ наиболее сильно связаны с клиническими исходами?
- Является ли краткосрочная вариабельность АД по данным суточного мониторингирования или долгосрочная вариабельность АД, например, от визита к визиту, фактором риска у пациентов старческого возраста?

жен с рядом ограничений. Например, в HUYET не включали пациентов с сердечной недостаточностью, креатинином сыворотки > 150 мкмоль/л, деменцией, находящиеся в домах престарелых, с уровнем САД в положении стоя < 140 мм рт.ст. АГТ была ограничена 2 препаратами в низких дозах. Имеются данные о том, что более интенсивная терапия, т.е. назначение > 2 АГП или снижение САД более чем на 15–20 мм рт.ст., ассоциировалась с большей смертностью [78]. У врача это вызывает несколько вопросов при ведении пациентов старческого возраста: на какой уровень целевого АД следует ориентироваться: 140–150 мм рт.ст. или 150–160 мм рт.ст.? Каково максимально возможное число АГП — 2 или 3? Следует ли ориентироваться на целевую величину снижения САД, например, на 10–20 мм рт.ст. от исходного, а не на целевой уровень АД?

Сохранение физических и когнитивных функций — важнейший специфический исход при терапевтических вмешательствах в популяции людей старческого возраста. Лечение АГ у сохраненных

людей пожилого и старческого возрастов предотвращает сердечно-сосудистые события, потенциально ведущие к зависимости — инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность. Однако эффективность лечения именно в отношении функционального статуса изучена в меньшей степени, и даже положительный эффект снижения АД в отношении профилактики cerebrovasкулярных событий не очень заметно отражается на сохранении физического и когнитивного функционирования [47, 63, 79]. Данные по оценке когнитивных функций в исследовании HUYET и других РКИ указывают на пограничное снижение риска деменции, ассоциированное с АГТ [79]. Систематические обзоры и мета-анализы РКИ также не обнаружили убедительных доказательств того, что АГТ может снизить риск деменции [80, 81].

Учитывая эту неопределенность, современные рекомендации подчеркивают важность клинической оценки конкретного пациента при принятии решения об АГТ (таблица 1), но не указывают, какие специфиче-

ческие факторы должны приниматься врачом во внимание за исключением переносимости лечения.

В одном из исследований у пациентов, получающих активную терапию, общая смертность была выше у пациентов с более низким уровнем САД и ДАД на фоне лечения, при этом эти пациенты характеризовались снижением массы тела и гемоглобина, т.е. показателей, отражающих общее состояние здоровья [82].

Остается открытым вопрос, влияет ли старческая астения/общее физическое и когнитивное функционирование на эффективность АГТ в той же мере, как на ассоциацию между уровнем АД и исходами. Другими словами, можно ли использовать те же параметры, которые важны для оценки эффектов АГ на риск у пациентов пожилого возраста, для отбора пациентов с целью определения необходимости АГТ и ее интенсивности. Стратификация популяций исследований по признакам старческой астении или ее суррогатам (например, полипрагмазии) может пролить определенный свет на этот вопрос, и такой анализ соответствующих исследований был бы полезен.

На современном этапе наиболее важная проблема — недостаточность данных для определенных клинических рекомендаций, основанных на доказанном, и большое количество вопросов, нуждающихся в дальнейшем изучении (таблица 2).

Основываясь на имеющихся данных, представляется обоснованным не использовать ≥ 2 АГП даже у сохраненных пациентов с АГ в возрасте ≥ 80 лет, поскольку безопасность и эффективность такого режима не установлена [83, 84]. Возможно, исключением может быть тяжелая АГ с САД > 180 мм рт.ст. Следует помнить о том, что АГТ вносит важный вклад в полипрагмазию, т.е. одновременное назначение ≥ 5 лекарств для длительного применения. Полипрагмазия чрезвычайно распространена у пациентов старческого возраста, и сопряжена со значительным увеличением риска нежелательных побочных реакций и связанных с ними госпитализаций, снижает качество жизни, самостоятельность и когнитивное функционирование. Представляется логичным рассматривать возможность уменьшения интенсивности АГТ у пациентов, получающих ≥ 3 АГП, если САД снижается ниже 130 мм рт.ст. [83, 84]. Видимо не следует начинать АГТ у пациентов > 80 лет со старческой астенией, поскольку результаты когортных исследований указывают на то, что высокое АД может быть не ассоциировано с ССЗ у пациентов со старческой астенией. Кроме того, отсутствует информация о том, что АГТ снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов со старческой астенией, но гораздо больше сведений о том, что она небезопасна у этой категории популяции. Представляется логичным рассмотреть возможность отмены АГТ при развитии старческой астении у ранее сохраненного пациента. Однако, безопасность такого подхода в настоящее

время не ясна. Отмена АГП у пациентов старческого возраста, не обязательно в контексте старческой астении или полипрагмазии, обычно ассоциировалась с возвратом АГ без увеличения частоты сердечно-сосудистых событий [85–89]. Однако в этих исследованиях использовались либеральные правила возобновления АГТ, и они не обладали достаточной статистической силой для однозначных выводов. Отмена диуретиков может быть ассоциирована с повышением риска развития сердечной недостаточности, особенно в первые 4 нед. после прекращения их приема [89], поэтому отмена диуретиков должно производиться под тщательным мониторингом.

Возможно, АГТ должна быть пересмотрена или ослаблена у пациентов ≥ 80 лет, особенно при развитии старческой астении, в случае достижения низкого ДАД < 60 –70 мм рт.ст., или развития ОГ — снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст. и снижении САД < 140 мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение, независимо от симптомов.

Следует еще раз подчеркнуть, что рекомендации выше не основаны на твердых доказательствах. Приведенные критерии не должны использоваться по принципу “есть/нет”, поскольку по своей сути они могут изменять во времени, но должны приниматься во внимание при решении вопроса о назначении АГТ у людей очень пожилого возраста.

Заключение

Современные рекомендации по АГ отказались от принципа “чем ниже, тем лучше” при лечении пациентов пожилого возраста. Необходима разработка специфических рекомендаций по лечению АГ в старческом возрасте, основанных на биологическом возрасте и наличии старческой астении. Доступные в настоящее время данные не отвечают на многие ключевые вопросы ведения этой категории пациентов (таблица 2). Повышение осведомленности врачей о разделении пожилых пациентов, основываясь на их биологическом, а не паспортном возрасте может способствовать персонификации подходов к их лечению и использованию пациент-ориентированных стратегий взамен болезнь-ориентированных [90]. Маркеры биологического возраста или старческой астении, такие как скорость ходьбы, полипрагмазия, коморбидность, комбинированный “индекс хрупкости” могут использоваться для понимания сложной взаимосвязи между АД в позднем периоде жизни и риском клинических исходов и идентифицировать пожилых пациентов, у которых АГТ может быть полезна, а у кого нет. Необходимы простые, точные и надежные методы для оценки биологического возраста у пожилых людей. На чем они должны быть основаны — на комплексной гериатрической оценке, простой оценке скорости ходьбы или интуиции клинициста, — в настоящее время не ясно, и требует дальнейших исследований.

Литература

- Nikolich-Zugich J, Goldman DP, Cohen PR, et al. Preparing for an Aging World: Engaging Biogerontologists, Geriatricians, and the Society. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(4): 435-4.
- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004; 44: 398-404.
- Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(4): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(4): 4-14).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of the European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
- Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121-7.
- Piccirillo G, Cacciafesta M, Viola E, et al. Influence of aging on cardiac baroreflex sensitivity determined non-invasively by power spectral analysis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 267-74.
- Chesterton LJ, Sigrist MK, Bennett T, et al. Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1140-7.
- Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, et al. Age-associated changes in cardiovascular baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H284-9.
- Okada Y, Galbreath M, Jarvis SS, et al. Response to creatine kinase and pressor response to orthostatic tolerance. *Hypertension* 2013; 61: e24.
- Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, et al. Q. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension* 2012; 59: 98-104.
- Franklin SS. Elderly hypertensives: how are they different? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 779-86.
- James MA, Potter JF. Orthostatic blood pressure changes and arterial baroreflex sensitivity in elderly subjects. *Age Ageing* 1999; 28: 522-30.
- Bertinieri G, Grassi G, Rossi P, et al. 24-hour blood pressure profile in centenarians. *J Hypertens* 2002; 20: 1765-9.
- Volet LC, Pel-Little RE, Jansen PA, Jansen RW. High prevalence of postprandial and orthostatic hypotension among geriatric patients admitted to Dutch hospitals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1271-7.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
- Feldstein C, Weder AB. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6: 27-39.
- Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing* 2010; 39: 51-6.
- Valbusa F, Labat C, Salvi P, et al.; PARTAGE Investigators. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens* 2012; 30: 53-60.
- Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 173-8.
- Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861-8.
- Odden MC, Tager IB, Gansevoort RT, et al. Hypertension and low HDL cholesterol were associated with reduced kidney function across the age spectrum: a collaborative study. *Ann Epidemiol* 2013; 23: 106-11.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- Clarke R, Shipley M, Lewington S, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 341-53.
- van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a populationbased prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens* 2006; 24: 287-92.
- Poortvliet RK, Blom JW, de Craen AJ, et al. Low blood pressure predicts increased mortality in very old age even without heart failure: the Leiden 85-plus Study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 528-33.
- Poortvliet RK, de Ruijter W, de Craen AJ, et al. Blood pressure trends and mortality: the Leiden 85-plus Study. *J Hypertens* 2013; 31: 63-70.
- Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikkinen R. Blood pressure and five year survival in the very old. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988; 296: 887-9.
- Satish S, Freeman DH Jr, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 367-74.
- Dorrestein JA, van der Graaf Y, Spiering W, et al. Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012; 59: 14-21.
- Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1162-8.
- Sabayan B, van Vliet P, de Ruijter W, et al. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Stroke* 2013; 44: 15-20.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752-62.
- Benvenuto LJ, Krakoff LR. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2011; 24: 135-44.
- Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, et al. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2765-72.
- Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damin J, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 2003; 139: 731-9.
- Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kiveld SL. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med* 1999; 159: 273-80.
- Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010; 56: 56-61.
- Rockwood MR, Howlett SE, Rockwood K. Orthostatic hypotension (OH) and mortality in relation to age, blood pressure and frailty. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: e255-60.
- Penninx BW, Ferrucci L, Leveille SG, et al. Lower extremity performance in nondisabled older persons as a predictor of subsequent hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M691-7.
- Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M221-31.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22.
- Rosano C, Brach J, Longstreth Jr WT, Newman AB. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 52-60.
- Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. LADIS Study Group. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008; 70: 935-42.
- Hajjar J, Quach L, Yang F, et al. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2011; 123: 858-65.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846-51.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-99.
- Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2004; 44: 29-34.
- Debetto S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology* 2011; 77: 461-8.
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; 10: 819-28.
- Skoog I. Highs and lows of blood pressure: a cause of Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2003; 2: 334.
- Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2014-9.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Low diastolic pressure and risk of dementia in very old people: a longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 213-9.
- Euser SM, van Bommel T, Schram MT, et al. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1232-7.

55. Feldstein CA. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 32: 753-63.
56. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513-8.
57. Dumurgier J, Elbaz A, Dufouil C, et al. Hypertension and lower walking speed in the elderly: the Three-City study. *J Hypertens* 2010; 28: 1506-14.
58. Newman AB, Arnold AM, Sachs MC, et al. Long-term function in an older cohort—the cardiovascular health study all stars study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 432-40.
59. Shah RC, Wilson RS, Bienias JL, et al. Blood pressure and lower limb function in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 839-43.
60. Rosano C, Longstreth WT Jr, Boudreau R, et al. High blood pressure accelerates gait slowing in wellfunctioning older adults over 18-years of follow-up. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 390-7.
61. Hajjar I, Lackland DT, Cupples LA, Lipsitz LA. Association between concurrent and remote blood pressure and disability in older adults. *Hypertension* 2007; 50: 1026-32.
62. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens* 2011; 24: 299-303.
63. Taekema DG, Maier AB, Westendorp RG, de Craen AJ. Higher blood pressure is associated with higher handgrip strength in the oldest old. *Am J Hypertens* 2011; 24: 83-9.
64. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009; 72: 368-74.
65. Jochimsen HM, Muller M, Visseren FL, et al.; SMART Study Group. Blood pressure and progression of brain atrophy: the SMART-MR Study. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1046-53.
66. Muller M, Jochimsen HM, Visseren FL, et al; SMART-Study Group. Low blood pressure and antihypertensive treatment are independently associated with physical and mental health status in patients with arterial disease: the SMART study. *J Intern Med* 2013; 274: 241-51.
67. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab* 2008; 7: 476-84.
68. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebrovascular consequences of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 519-21.
69. Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, et al. SMART Study Group. Blood pressure, cerebral blood flow, and brain volumes. The SMART-MR study. *J Hypertens* 2010; 28: 1498-505.
70. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community- dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 383-9.
71. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992; 19(6 Pt 1): 508-19.
72. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med* 2000; 108: 106-11.
73. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1129-36.
74. Mehrabian S, Duron E, Labouree F, et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci* 2010; 299: 45-8.
75. Romero-Ortuno R, Cogan L, Foran T, et al. Continuous noninvasive orthostatic blood pressure measurements and their relationship with orthostatic intolerance, falls, and frailty in older people. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 655-65.
76. Diehr P, Williamson J, Burke GL, Psaty BM. The aging and dying processes and the health of older adults. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 269-78.
77. van Bommel T, Holman ER, Gussekloo J, et al. Low blood pressure in the very old, a consequence of imminent heart failure: the Leiden 85-plus Study. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 27-32.
78. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28: 1366-72.
79. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. HVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683-9.
80. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004034.
81. Staessen JA, Thijs L, Richart T, et al. Placebocontrolled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension* 2011; 57: e6-7.
82. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *BMJ* 1989; 298: 1552-6.
83. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An Expert Opinion from the European society of hypertension-European union geriatric medicine society Working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016; 67: 820-5.
84. Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YV, et al. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. Consensus experts of Russian Association of Gerontologists and Geriatrics, Gerontological Society of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Society of Arterial Hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017; 16(1): 8-21. Russian (Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16(1): 8-21).
85. Kostis JB, Espeland MA, Appel L, et al. Does withdrawal of antihypertensive medication increase the risk of cardiovascular events? Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE) Cooperative Research Group. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1501-8.
86. Langford HG, Blafox MD, Oberman A, et al. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; 253: 657-64.
87. Ekblom T, Lindholm LH, Odon A, et al. A 5-year prospective, observational study of the withdrawal of antihypertensive treatment in elderly people. *J Intern Med* 1994; 235: 581-8.
88. Walma EP, Hoes AW, van Dooren C, et al. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. *BMJ* 1997; 315: 464-8.
89. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, et al. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 881-6.
90. Reuben DB, Tinetti ME. Goal-oriented patient care—an alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med* 2012; 366: 777-9.